

## Grupo de trabajo 13

## Tratamiento de infecciones articulares periprotésicas por hongos o gérmenes atípicos

Coordinador:  
Matthias Gebauer

Director:  
Lars Frommelt (Internacional)

### Delegados:

Pramod Achan, Tim N Board, Janet Conway, William Griffin, Nima Heidari, Glenn Kerr, Alex McLaren, Sandra Bliss Nelson, Marc Nijhof, Akos Zahar

### Pregunta 1: ¿Cuál es la definición de infección articular periprotésica (IAP) producida por hongos o gérmenes atípicos?

**Consenso:** Una infección por hongos o gérmenes atípicos es aquella infección articular posterior a una artroplastía causada por este tipo de microorganismos.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 89%; en desacuerdo, 7%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** Por lo general, se cree que puede existir una IAP por hongos o gérmenes atípicos cuando se aíslan éstos en muestras de líquido articular o en biopsias de tejido tomadas durante la cirugía y se sospecha que estos microorganismos son los agentes causales que dominan en la articulación protésica infectada.

Los hongos pueden encontrarse en forma de moho, levaduras u hongos dimórficos. El moho crece en forma de filamentos multicelulares llamados hifas. La gran mayoría de las infecciones son por *Candida* (más de 80% de las IAP). Los hongos que pueden adoptar el hábito de crecimiento unicelular son llamados levaduras. Los hongos dimórficos pueden existir en forma de moho o levadura. Las bacterias atípicas son aquellas que tienen diferencias con una típica en una o más de las siguientes características: pared celular (que contenga peptidoglicanos), membrana celular, sin membrana nuclear, reproducción por fisión celular y susceptibilidad a los antibióticos pero no a los antimicóticos.<sup>1,2,3</sup>

### Pregunta 2: ¿En qué caso se debe considerar a un hongo como agente causal de una IAP?

**Consenso:** Una IAP puede ser considerada causada por hongos si se aíslan éstos en la toma de cultivos de tejidos o mediante aspiraciones de líquido periprotésico en los pacientes que tienen signos o síntomas diferentes a una IAP, como serología anormal y alteraciones en los parámetros en el estudio citoquímico y citológico de la aspiración articular (recuento de neutrófilos y diferencial). Si existen sospechas de IAP micótica a partir de los síntomas, puede ser necesaria la aspiración repetida de líquido articular hasta aislar el agente causal.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 94%; en desacuerdo, 4%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** Como no existen síntomas clínicos específicos o datos de laboratorio para sospechar IAP por hongos, es obligatorio realizar aspiraciones repetidas de líquido articular. En un tercio de los casos notificados de IAP por hongos se realizaron dos o tres aspiraciones de líquido articular para confirmar la infección micótica.<sup>4-10</sup>

### Pregunta 3: ¿Cuáles son los factores predisponentes del huésped (comorbilidades y otros) para una IAP por hongos?

**Consenso:** Los factores predisponentes del huésped a una IAP micótica son: inmunosupresión (disminución de la inmunidad celular, neutropenia, uso de corticoesteroides u otros fármacos inmunosupresores, antecedente de trasplante de algún órgano y síndrome de inmunodeficiencia adquirida), enfermedad maligna y/o el uso de agentes antineoplásicos, abuso de drogas, uso prolongado de antibióticos, presencia de catéteres permanentes (nutrición parenteral, urinario o intravenoso), diabetes mellitus, desnutrición, artritis reumatoide, antecedente de múltiples cirugías abdomi-

**Tabla 1. Frecuencia de enfermedades concomitantes reportadas en 46 casos de IAP por hongos en artroplastías totales de rodilla (recolección de 36 publicaciones).**

Enfermedades concomitantes	Número de casos	Porcentaje
Diabetes	10	22
Enfermedades autoinmunes	6	13
Tratamiento antibiótico prolongado previo	10	22
Inmunosupresión por fármacos	7	15
Enfermedades malignas	4	9
VIH	1	2

nales, quemaduras graves, tuberculosis e infección articular periprotésica previa de origen bacteriano.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 95%; en desacuerdo, 2%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** *Tabla 1.* Frecuencia de enfermedades concomitantes reportadas en 46 casos de IAP por hongos en artroplastías totales de rodilla (recolección de 36 publicaciones).

**Pregunta 4: ¿Qué muestras deben recolectarse cuando se sospecha de una infección por hongos? ¿Qué otras herramientas diagnósticas se deben usar y cómo se deben procesar para obtener un diagnóstico certero?**

**Consenso:** Deben incluirse medios de cultivo específicos para hongos y se debe tomar en cuenta que el cultivo puede ser prolongado. En casos específicos, se deben ampliar las pruebas diagnósticas incluyendo muestras de tejido para su examen histológico, sobre todo en los casos en que haya un alto índice de sospecha clínica. Se ha reportado en la literatura resistencia de las especies de *Candida* al fluconazol, de manera que deben ser solicitadas pruebas de sensibilidad a antimicóticos cuando se sospeche resistencia al fluconazol. Existe menor desarrollo en las pruebas de sensibilidad antifúngica que en las antibacterianas.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 96%; en desacuerdo, 2%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** En sólo nueve de los 59 artículos publicados hasta la fecha sobre el tratamiento de IAP por hongos (que incluyen 91 casos), los autores reportaron datos microbiológicos sobre los cultivos. En ninguno de los estudios se especificó el medio de cultivo o el tiempo de incubación.

Aunque los hongos suelen crecer en la mayoría de los medios de cultivo, las necesidades de crecimiento de los hongos a menudo difieren de las de las bacterias, sobre todo en lo que respecta a la temperatura óptima de crecimiento. La selección de medios de cultivos para los hongos debe incluir una incubación prolongada de acuerdo con las normas de laboratorio nacionales.

Existen sistemas manuales y automatizados para cultivos en sangre que son capaces de favorecer el crecimiento de levaduras como *Candida spp*. Sin embargo, si la sos-

pecha es alta para una infección por hongos y los cultivos de rutina son negativos, pueden solicitarse métodos alternativos de cultivo que estén diseñados para favorecer el crecimiento de la mayoría de las levaduras. El moho y, especialmente, los hongos dimórficos a menudo crecen poco en los sistemas típicos de hemocultivo. Las técnicas de cultivo alternativas incluyen el método de lisis por centrifugación, en el que se pueden utilizar muestras de sangre lisada y del sedimento. Es necesaria la identificación de la especie del hongo, ya que el tratamiento puede variar en función de ella. Las muestras de tejidos y fluidos corporales pueden analizarse como procedimientos alternativos. Estos estudios alternativos incluyen la histología estándar, inmunohistoquímica, hibridación in situ, *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight* (MALDI-TOF), espectrometría de masas y el análisis de las muestras por reacción en cadena de la polimerasa (RCP). Estas técnicas han sido evaluadas positivamente en algunos estudios, pero no están ampliamente disponibles y hace falta un estudio de la especificidad.<sup>11</sup>

**Pregunta 5: ¿Cuál es la mejor alternativa de tratamiento para una IAP por hongos: lavado y desbridamiento, artroplastía de revisión en un tiempo, artroplastía de revisión en dos tiempos, artroplastía de resección?**

**Consenso:** La evidencia científica actual recomienda la revisión en dos tiempos para una IAP por hongos. Sin embargo, la tasa de éxito es menor que en las infecciones bacterianas.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 95%; en desacuerdo, 2%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** El tratamiento primario reportado para una IAP por hongos en rodilla es heterogéneo. Al igual que en las infecciones bacterianas, las alternativas de tratamiento para una IAP por hongos (retención del implante, resección y reimplantación, resección del implante) dependen de la extensión de la infección al momento del diagnóstico con respecto a la cirugía primaria, los resultados de los intentos previos de controlar la infección y la presencia de comorbilidades.

A la fecha se han reportado 91 casos de IAP por hongos. La artroplastía de resección fue la primera opción terapéutica para 42 de esos pacientes, además de la realización de un desbridamiento exhaustivo y radical del tejido infectado y necrótico; así mismo, se enfatizó la importancia del retiro del cemento. Se eligió el retiro permanente del implante en cinco casos de IAP en cadera. En 27 casos de cadera y 20 de rodilla se realizó la artroplastía de resección y reimplantación en dos tiempos. Se utilizaron espaciadores intrarticulares en 25 sujetos. Para evitar la sobreinfección bacteriana, los espaciadores estaban impregnados con antimicrobianos combinados (gentamicina/vancomicina, tobramicina/vancomicina, teicoplanina/anfotericina B, vancomicina/anfotericina, vancomicina/piperacilina y cefemandol). La mayoría de los casos con éxito fueron tratados con artroplastías de revisión en dos tiempos.<sup>1,8,10-26</sup>

**Pregunta 6: ¿Cuáles son los antimicóticos sistémicos adecuados para administrarse (tipo y dosis) para el tratamiento de una infección articular periprotésica por hongos?**

**Consenso:** Los azoles y la anfotericina B son fármacos bien establecidos en el tratamiento sistémico, administrados por vía oral o intravenosa por un tiempo mínimo de seis semanas. En la literatura se ha reportado cierta resistencia al fluconazol por parte de ciertas especies de *Candida*, así que se tienen que realizar análisis de sensibilidad a antifúngicos en conjunto con un microbiólogo.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 93%; en desacuerdo, 5%; abstenciones, 2%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** Existen pocos reportes de la administración local de antifúngicos. La vía de administración local durante el primer evento quirúrgico se ha realizado impregnando el cemento del espaciador con polvo del antimicótico (anfotericina B 100 mg), como ya se ha mencionado con anterioridad,<sup>8,13</sup> o efectuando lavados articulares diarios (fluconazol 200 mg/día).<sup>17,27</sup> En todos los casos excepto uno, se administró antimicótico sistémico. Los agentes más utilizados fueron el fluconazol y la anfotericina B por vía oral o intravenosa. Además, se utilizaron los siguientes fármacos en orden descendente: 5-fluocitosina, itraconazol/ketoconazol/voriconazol y caspofungina y/o otras equinocandinas. En 25% de los casos se utilizó una combinación de antimicóticos o terapia secuencial con cambios de los antimicóticos.<sup>1,3,8,13,15-17,21,22,27-33</sup>

**Pregunta 7: Cuando se trata una IAP por hongos en uno o dos tiempos, ¿qué antimicótico o antimicrobiano debe utilizarse en los espaciadores de cemento? ¿Cuáles son las dosis recomendadas?**

**Consenso:** La literatura actual confirma que los antifúngicos se liberan localmente en grandes concentraciones, pero no existen estudios clínicos para documentar su eficacia. La impregnación del cemento con anfotericina B se libera en mayor cantidad que cuando se usa el desoxicolato de anfotericina B convencional. También existe información acerca de la liberación controlada de azoles (excluyendo al voriconazol) desde el cemento. Debería considerarse agregar al cemento, además de un antimicótico, un antimicrobiano.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 94%; en desacuerdo, 2%; abstenciones, 4%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** Existen múltiples estudios que describen el éxito del uso de espaciadores impregnados de antifúngicos en el tratamiento de la IAP por hongos. Sin embargo, estos resultados sólo han sido documentados *in vitro* y existen muy escasos reportes en la literatura acerca de su uso *in vivo*.<sup>3,18,27,29,34</sup>

Al igual que con el *biofilm* bacteriano, hay una mayor resistencia de los hongos con el *biofilm* fúngico, de ahí que el enfoque más importante del tratamiento quirúrgico sea disminuir la carga micótica y el *biofilm*. También se han

obtenido buenos resultados con el tratamiento sistémico. Cuando un cirujano decide utilizar un tratamiento local de antimicóticos en conjunto con uno sistémico, la elección más razonable son los productos de la anfotericina B o de azoles. Cuando se prescribe el voriconazol se debe tomar en cuenta la pérdida de resistencia mecánica de los espaciadores.<sup>3,18,27,29,34-45</sup>

**Pregunta 8: ¿Qué métodos se recomiendan para la monitorización de una IAP por hongos y cómo se determina el momento adecuado para la reimplantación de la prótesis?**

**Consenso:** La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) se recomiendan para monitorizar una infección micótica. No hay evidencias claras basadas en estudios de laboratorio acerca del momento adecuado para la reimplantación de la prótesis.

**Votos de los delegados:** de acuerdo, 89%; en desacuerdo, 8%; abstenciones, 3%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** La revisión de la literatura actual no ha detectado ninguna prueba de laboratorio que tenga la especificidad necesaria para monitorizar una IAP por hongos. Sin embargo, se recomiendan los estudios de laboratorio generalmente aceptados para monitorizar cualquier IAP bacteriana.<sup>28</sup> La prueba del (1-3)- $\beta$ -D glucano sérico para detectar candidiasis se ha usado en escenarios no ortopédicos y puede ser un campo de desarrollo futuro para el tratamiento eficaz de la IAP por *Candida*.<sup>46</sup> La aspiración repetida de líquido articular previa a la reimplantación de la prótesis puede ayudar a determinar el momento adecuado para hacerla.

**Pregunta 9: ¿Cuál es la duración para el tratamiento con antifúngicos sistémicos para la IAP por hongos?**

**Consenso:** La administración sistémica de antifúngicos para el tratamiento de la IAP por hongos se debe iniciar en el momento en que se retiran los implantes (primer tiempo) y continuarse por lo menos por seis semanas. Los medicamentos podrían suspenderse antes del reimplante (segundo tiempo). El intervalo entre ambos tiempos se determina por juicio clínico y estudios de laboratorio. No se cuenta con suficiente información en la literatura para apoyar la administración de antifúngicos después de la reimplantación de la prótesis.

**Votación de los delegados:** de acuerdo, 85%; en desacuerdo, 10%; abstenciones, 5%. (Consenso fuerte.)

**Justificación:** La revisión de los casos reportados de IAP por hongos revela que hay una amplia variación en la duración de la administración de antifúngicos sistémicos.

Los fármacos más utilizados son el fluconazol y la anfotericina B y se han descrito los siguientes esquemas de duración:

**Fluconazol:** La duración del tratamiento varía de tres a seis o más semanas (hasta 26) previas a la reimplantación y se suspende inmediatamente después de la reimplantación (en la mayoría de los casos) o bien, de dos a seis o más semanas después.

**Anfotericina B:** La duración del tratamiento es de sólo seis semanas antes de la reimplantación.<sup>1,3,16,18,21,22,27,28,29,31,32,33,47</sup>

Es importante hacer notar que las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el tratamiento de la candidiasis invasiva recomiendan una duración del tratamiento de 6 a 12 meses para la osteomielitis por hongos.

## Bibliografía

1. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, et al: Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91(Suppl 6): 142-149.
2. Kohli R, Hadley S: Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005; 19(4): 831-851.
3. Phelan DM, Osmon DR, Keating MR, Hansen AD: Delayed reimplantation arthroplasty for candidal prosthetic joint infection: a report of 4 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(7): 930-938.
4. Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, Young EJ, Harris RL: Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(1): 89-96.
5. Hennessy MJ: Infection of a total knee arthroplasty by *Candida parapsilosis*. A case report of successful treatment by joint reimplantation with a literature review. *Am J Knee Surg.* 1996; 9(3): 133-136.
6. Koch AE: *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement: a report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1988; 15(2): 362-365.
7. Lambertus M, Thordarson D, Goetz MB: Fungal prosthetic arthritis: presentation of two cases and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1988; 10(5): 1038-1043.
8. Selmon GP, Slater RN, Shepperd JA, Wright EP: Successful 1-stage exchange total knee arthroplasty for fungal infection. *J Arthroplasty.* 1998; 13(1): 114-115.
9. Simonian PT, Brause BD, Wickiewicz TL: Candida infection after total knee arthroplasty. Management without resection or amphotericin B. *J Arthroplasty.* 1997; 12(7): 825-829.
10. Wada M, Baba H, Imura S: Prosthetic knee *Candida parapsilosis* infection. *J Arthroplasty.* 1998; 13(4): 479-482.
11. Cardinal E, Braunstein EM, Capello WN, Heck DA: *Candida albicans* infection of prosthetic joints. *Orthopedics.* 1996; 19(3): 247-251.
12. Badrul B, Ruslan G: *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement: a case report. *Med J Malaysia.* 2000; 55(Suppl C): 93-96.
13. Brooks DH, Puparo F: Successful salvage of a primary total knee arthroplasty infected with *Candida parapsilosis*. *J Arthroplasty.* 1998; 13(6): 707-712.
14. Austin KS, Testa NN, Luntz RK, Greene JB, Smiles S: Aspergillus infection of total knee arthroplasty presenting as a popliteal cyst. Case report and review of the literature. *J Arthroplasty.* 1992; 7(3): 311-314.
15. Ceffa R, Andreoni S, Borre S, et al: Mucoraceae infections of antibiotic-loaded cement spacers in the treatment of bacterial infections caused by knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002; 17(2): 235-238.
16. Dumaine V, Eyrolle L, Baixench MT, et al: Successful treatment of prosthetic knee *Candida glabrata* infection with caspofungin combined with flucytosine. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 31(4): 398-399.
17. Fukasawa N, Shirakura K: *Candida* arthritis after total knee arthroplasty –a case of successful treatment without prosthesis removal. *Acta Orthop Scand.* 1997; 68(3): 306-307.
18. Gaston G, Ogden J: *Candida glabrata* periprosthetic infection: a case report and literature review. *J Arthroplasty.* 2004; 19(7): 927-930.
19. Iskander MK, Khan MA: *Candida albicans* infection of a prosthetic knee replacement. *J Rheumatol.* 1988; 15(10): 1594-1595.
20. Lackner M, De Man FH, Eygendaal D, et al: Severe prosthetic joint infection in an immunocompetent male patient due to a therapy refractory *Pseudallescheria apiosperma*. *Mycoses.* 2011; 54(Suppl 3): 22-27.
21. Lazzarini L, Manfrin V, De Lalla F: Candidal prosthetic hip infection in a patient with previous candidal septic arthritis. *J Arthroplasty.* 2004; 19(2): 248-252.
22. Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J: Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses.* 2003; 46(11-12): 462-466.
23. Levine M, Rehm SJ, Wilde AH: Infection with *Candida albicans* of a total knee arthroplasty. Case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 1988; (226): 235-239.
24. Lim EV, Stern PJ: *Candida* infection after implant arthroplasty. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 1986; 68(1): 143-145.
25. MacGregor RR, Schimmer BM, Steinberg ME: Results of combined amphotericin B-5-fluorcytosine therapy for prosthetic knee joint infection with *Candida parapsilosis*. *J Rheumatol.* 1979; 6(4): 451-455.
26. Nayeri F, Cameron R, Chryssanthou E, Johansson L, Soderstrom C: *Candida glabrata* prosthesis infection following pyelonephritis and septicemia. *Scand J Infect Dis.* 1997; 29(6): 635-638.
27. Wu MH, Hsu KY: Candidal arthritis in revision knee arthroplasty successfully treated with sequential parenteral-oral fluconazole and amphotericin B-loaded cement spacer. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19(2): 273-276.
28. Anagnostakos K, Kelm J, Schmitt E, Jung J: Fungal periprosthetic hip and knee joint infections clinical experience with a 2-stage treatment protocol. *J Arthroplasty.* 2012; 27(2): 293-298.
29. Marra F, Robbins GM, Masri BA, et al: Amphotericin B-loaded bone cement to treat osteomyelitis caused by *Candida albicans*. *Can J Surg.* 2001; 44(5): 383-386.
30. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, et al: Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses.* 2011; 54(4): 279-310.
31. Wyman J, McGough R, Limbird R: Fungal infection of a total knee prosthesis: successful treatment using articulating cement spacers and staged reimplantation. *Orthopedics.* 2002; 25(12): 1391-1394; discussion 1394.
32. Yang SH, Pao JL, Hang YS: Staged reimplantation of total knee arthroplasty after *Candida* infection. *J Arthroplasty.* 2001; 16(4): 529-532.
33. Yilmaz M, Mete B, Ozaras R, et al: *Aspergillus fumigatus* infection as a delayed manifestation of prosthetic knee arthroplasty and a review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43(8): 573-578.
34. Gottesman-Yekutieli T, Shwartz O, Edelman A, Hendel D, Dan M: *Pseudallescheria boydii* infection of a prosthetic hip joint –an uncommon infection in a rare location. *Am J Med Sci.* 2011; 342(3): 250-253.
35. Buranapanitkit B, Oungbho K, Ingviya N: The efficacy of hydroxyapatite composite impregnated with amphotericin B. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; (437): 236-241.
36. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA: Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol.* 2001; 183(18): 5385-5394.
37. Deelstra JJ, Neut D, Jutte PC: Successful treatment of *Candida albicans*-infected total hip prosthesis with staged procedure using an antifungal-loaded cement spacer. *J Arthroplasty.* 2013; 28(2): 374 e375-378.
38. Goss B, Lutton C, Weinrauch P, Jabur M, Gillett G, Crawford R: Elution and mechanical properties of antifungal bone cement. *J Arthroplasty.* 2007; 22(6): 902-908.
39. Grimsrud C, Raven R, Fothergill AW, Kim HT: The *in vitro* elution characteristics of antifungal-loaded PMMA bone cement and calcium sulfate bone substitute. *Orthopedics.* 2011; 34(8): e378-381.
40. Harmsen S, McLaren AC, Pauken C, McLemore R: Amphotericin B is cytotoxic at locally delivered concentrations. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(11): 3016-3021.
41. Rouse MS, Heijink A, Steckelberg JM, Patel R: Are anidulafungin or voriconazole released from polymethylmethacrylate *in vitro*? *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(5): 1466-1469.
42. Sealy PI, Nguyen C, Tucci M, Benghuzzi H, Cleary JD: Delivery of antifungal agents using bioactive and nonbioactive bone cements. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(10): 1606-1615.
43. Silverberg D, Kodali P, Dipersio J, Acus R, Askew M: *In vitro* analysis of antifungal impregnated polymethylmethacrylate bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 2002; (403): 228-231.

44. Cunningham B, McLaren AC, Pauken C, McLemore R: Liposomal formulation increases local delivery of amphotericin from bone cement: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2012; 470(10): 2671-2676.
45. Miller RB, McLaren AC, Pauken C, Clarke HD, McLemore R: Voriconazole is delivered from antifungal-loaded bone cement. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(1): 195-200.
46. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al: Multicenter clinical evaluation of the (1- > 3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 654-659.
47. Fabry K, Verheyden F, Nelen G: Infection of a total knee prosthesis by *Candida glabrata*: a case report. *Acta Orthop Belg.* 2005; 71(1): 119-121.